

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 15 décembre 2000 (15.12.00)	
Demande internationale no PCT/FR00/01382	Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 00/0415
Date du dépôt international (jour/mois/année) 19 mai 2000 (19.05.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 21 mai 1999 (21.05.99)
Déposant ROUSSEAU, Olivier etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

23 octobre 2000 (23.10.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Kiwa Mpay no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	---



09/1926589  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED  
FEB 08 2002  
TECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference BET 00/0415	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01382	International filing date (day/month/year) 19 May 2000 (19.05.00)	Priority date (day/month/year) 21 May 1999 (21.05.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 257/02, A61K 49/00		
Applicant GUERBET		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 4 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 23 October 2000 (23.10.00)	Date of completion of this report 12 July 2001 (12.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01382

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages 1-12, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 1-8, filed with the letter of 04.4.01
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.  
These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 00/01382

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	3-8	YES
	Claims	1, 2	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: FR-A-2 736 051 (GUERBET SA) 3 January 1997  
(1997-01-03) 5, 886, 158

D2: EP-A-0 661 279 (GUERBET SA) 5 July 1995  
(1995-07-05)

### Novelty

The subject matter of Claims 1-8 relates to a racemic mixture and the preparation thereof. D1 and D2 disclose compounds having the same formula but do not indicate the stereoisomeric structure. The application demonstrates that a racemic mixture is produced only when the complexed octa acid diastereomer mixture is heated in an aqueous solution with an acid pH to a temperature of more than 70°C (page 9, step B). This step is not described in either D1 or D2. As a result, Claims 1-8 comply with PCT Article 33(2).

### Inventive step

The technical problem addressed by the application can be





considered to be that of providing compounds that can be used as contrast agents in magnetic resonance diagnostic imaging and that are advantageous in comparison with the contrast agents of the prior art cited. The prior art compounds have 4 asymmetric centres and can exist in the form of 4 diastereomers. It is obvious to a person skilled in the art that it is easier to analyse and reproduce a single diastereomer than a mixture of diastereomers. It follows that Claims 1 and 2, which cover compounds from the prior art but in the form of a single diastereomer, are considered to be obvious in light of D1 and D2 (PCT Article 33(3)).

The prior art cited does not mention a method for preparing a racemic mixture. Furthermore, a person skilled in the art could not have envisaged producing the substance sought, without decomplexation or decomposition, by means of a heating step with an acid pH. For this reason, the method of Claims 5 and 6 is considered to comply with PCT Article 33(3).

The compounds of Claims 3, 4, 7 and 8 are unrelated structurally to the prior art compounds and are therefore considered to be inventive.

**Industrial applicability**

Claims 1-8 comply with PCT Article 33(4).



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 00/01382

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI.

Document EP-A-0 922 700 (GUERBET SA), published 16.6.99 and having a priority date of 10.12.97, discloses mixtures of diastereomers but does not mention the possibility of separating said diastereomer mixtures or converting same into a single diastereomer.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/0138232

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D257/02 A61K49/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 736 051 A (GUERBET SA) 3 January 1997 (1997-01-03) the whole document & WO 97 01359 A 16 January 1997 (1997-01-16) cited in the application	1-7
Y	EP 0 661 279 A (GUERBET SA) 5 July 1995 (1995-07-05) cited in the application the whole document	1-7
P, Y	EP 0 922 700 A (GUERBET SA) 16 June 1999 (1999-06-16) the whole document	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 2000

Date of mailing of the international search report

28/09/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/FR 00/01382.2

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2736051 A	03-01-1997	AU 708180 B	29-07-1999
		AU 6461696 A	30-01-1997
		BR 9609519 A	23-02-1999
		CA 2222697 A	16-01-1997
		CZ 9704141 A	18-03-1998
		EP 0835140 A	15-04-1998
		WO 9701359 A	16-01-1997
		HU 9900449 A	28-06-1999
		JP 11508550 T	27-07-1999
		NO 976098 A	27-02-1998
		NZ 312720 A	29-04-1999
		PL 325531 A	03-08-1998
		SK 173797 A	03-06-1998
		US 5886158 A	23-03-1999
EP 0661279 A	05-07-1995	AU 687120 B	19-02-1998
		AU 8178094 A	06-07-1995
		CA 2139374 A	01-07-1995
		CN 1110974 A	01-11-1995
		CZ 9403322 A	12-07-1995
		FI 946157 A	01-07-1995
		IL 112175 A	17-08-1999
		JP 7224050 A	22-08-1995
		NO 945069 A	03-07-1995
		NZ 270289 A	28-05-1996
		US 5712389 A	27-01-1998
		US 5919432 A	06-07-1999
		ZA 9410382 A	29-06-1996
EP 0922700 A	16-06-1999	FR 2772025 A	11-06-1999
		AU 9613398 A	01-07-1999
		CN 1225922 A	18-08-1999
		CZ 9804054 A	16-06-1999
		HU 9802849 A	28-10-1999
		JP 3020938 B	15-03-2000
		JP 11279163 A	12-10-1999
		NO 985762 A	11-06-1999
		PL 330214 A	21-06-1999





# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

# PCT

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>BET 00/0415</b>	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/ 01382</b>	Date du dépôt international(jour/mois/année) <b>19/05/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>21/05/1999</b>
Déposant  <b>GUERBET</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 2 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

### 1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).
3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

### 4. En ce qui concerne le titre,

- ☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- ☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**TETRAMIDES D'UN COMPLEXE DE GADOLINIUM ET APPLICATION EN IMAGERIE MEDICALE**

### 5. En ce qui concerne l'abrégé,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- ☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

### 6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

- ☐ suggérée par le déposant.
- ☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- ☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/01382

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 C07D257/02 A61K49/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR 2 736 051 A (GUERBET SA) 3 janvier 1997 (1997-01-03) le document en entier & WO 97 01359 A 16 janvier 1997 (1997-01-16) cité dans la demande ----	1-7
Y	EP 0 661 279 A (GUERBET SA) 5 juillet 1995 (1995-07-05) cité dans la demande le document en entier ----	1-7
P,Y	EP 0 922 700 A (GUERBET SA) 16 juin 1999 (1999-06-16) le document en entier -----	1-7

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 septembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/09/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01382

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2736051	A	03-01-1997	AU 708180 B	29-07-1999
			AU 6461696 A	30-01-1997
			BR 9609519 A	23-02-1999
			CA 2222697 A	16-01-1997
			CZ 9704141 A	18-03-1998
			EP 0835140 A	15-04-1998
			WO 9701359 A	16-01-1997
			HU 9900449 A	28-06-1999
			JP 11508550 T	27-07-1999
			NO 976098 A	27-02-1998
			NZ 312720 A	29-04-1999
			PL 325531 A	03-08-1998
			SK 173797 A	03-06-1998
			US 5886158 A	23-03-1999
EP 0661279	A	05-07-1995	AU 687120 B	19-02-1998
			AU 8178094 A	06-07-1995
			CA 2139374 A	01-07-1995
			CN 1110974 A	01-11-1995
			CZ 9403322 A	12-07-1995
			FI 946157 A	01-07-1995
			IL 112175 A	17-08-1999
			JP 7224050 A	22-08-1995
			NO 945069 A	03-07-1995
			NZ 270289 A	28-05-1996
			US 5712389 A	27-01-1998
			US 5919432 A	06-07-1999
			ZA 9410382 A	29-06-1996
EP 0922700	A	16-06-1999	FR 2772025 A	11-06-1999
			AU 9613398 A	01-07-1999
			CN 1225922 A	18-08-1999
			CZ 9804054 A	16-06-1999
			HU 9802849 A	28-10-1999
			JP 3020938 B	15-03-2000
			JP 11279163 A	12-10-1999
			NO 985762 A	11-06-1999
			PL 330214 A	21-06-1999



## PCT

REC'D 16 JUL 2001

WIPO

PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 00/0415	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01382	Date du dépôt international (jour/mois/année) 19/05/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 21/05/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D257/02		
Déposant GUERBET et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.  
  
☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 4 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☒ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 23/10/2000	Date d'achèvement du présent rapport 12.07.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Johnson, C N° de téléphone +49 89 2399 8287 





# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01382

## I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

### Description, pages:

1-12                      version initiale

### Revendications, N°:

1-8                      reçue(s) le                      04/04/2001    avec la lettre du                      29/03/2001

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description,      pages :
- ☐ des revendications,    n°s :
- ☐ des dessins,              feuilles :



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01382

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-8
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 3-8
	Non : Revendications 1,2
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-8
	Non : Revendications

2. Citations et explications  
**voir feuille séparée**

**VI. Certain documents cités**

1. Certains documents publiés (règle 70.10)  
et / ou
2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

**voir feuille séparée**



**V. Citations et Explications**

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: FR-A-2 736 051 (GUERBET SA) 3 janvier 1997 (1997-01-03)

D2: EP-A-0 661 279 (GUERBET SA) 5 juillet 1995 (1995-07-05)

**Nouveauté**

L'objet des revendications 1-8 concerne un mélange racémique et sa préparation. D1 et D2 divulguent des composés de la même formule sans indiquer la structure stéréoisomérique. La demande montre qu'un mélange racémique n'est obtenu que dans le cas où le mélange de diastéréomères de l'octaacide complexé est chauffé en solution aqueuse, à pH acide et à une température supérieure à 70°C (p. 9, étape B). Cette étape n'est décrite ni dans D1, ni dans D2. Les revendications 1-8 sont donc conformes à l'article 33(2) PCT.

**Activité Inventive**

Le problème technique sous-jacent à la demande peut être vu en la mise à disposition de composés utiles comme produits de contraste en imagerie diagnostique par résonance magnétique, qui ont des avantages par rapport aux produits de contraste de l'art antérieur cité. Les composés de l'art antérieur possèdent 4 centres asymétriques et peuvent exister sous forme de 4 diastéréomères. Il est évident pour l'homme du métier qu'un seul diastéréomère est plus facile à analyser et à reproduire qu'un mélange de diastéréomères. Les revendications 1 et 2, qui englobent des composés de l'art antérieur mais sous forme d'un seul diastéréomère, sont donc considérées évidentes dans la lumière de D1 et D2 (article 33(3) PCT).

L'art antérieur cité ne fait pas mention d'une méthode pour la préparation d'un mélange racémique. Par ailleurs, l'homme du métier ne pouvait pas s'attendre à obtenir le produit recherché, sans décomplexation ou décomposition, par l'intermédiaire d'une étape de chauffage à pH acide. Pour cette raison, le procédé des revendications 5 et 6 est considéré conforme à l'article 33(3) PCT.

Les composés des revendications 3, 4, 7 et 8 sont structurellement loin des composés de l'art antérieur et sont donc considérés inventifs.



**Possibilité d'application industrielle**

Les revendications 1-8 sont conformes à l'article 33(4) PCT.

**VI. Certains documents cités**

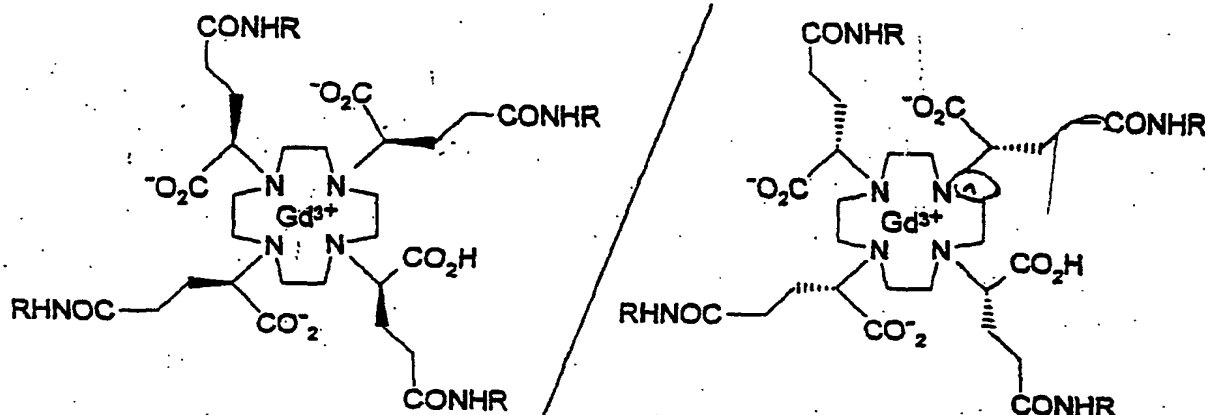
EP-A-0 922 700 (GUERBET SA), publié le 16.6.99, avec une priorité de 10.12.97, divulgue des mélanges de diastéréomères mais ne fait pas mention de la possibilité de les séparer ou de les transformer en un seul diastéréomère.





Revendications

1. Produit d contraste pour imagerie médicale caractérisé en ce qu'il comprend un 1. Composé racémique de formule **A**

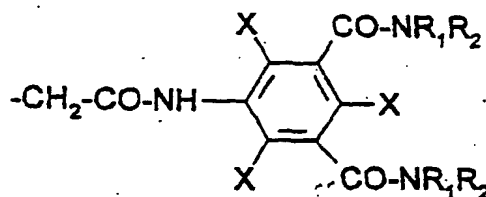


dans laquelle R représente un groupe phényle ou alkyle en  $(C_1-C_8)$ , substitués ou interrompus par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes phényle, alkyle, oxy, amino ou amido, substitués ou non par alkyle,

les groupes phényles pouvant être aussi substitués par OH, Br, Cl, I,  $(C_1-C_8)$ alkyle,  $(C_1-C_8)$ alkylèneoxy,  $NO_2$ ,  $NR_xR_y$ ,  $NR_xCOR_y$ ,  $CONR_xR_y$ ,  $COOR_x$ ,  $R_x$  et  $R_y$  étant  $(C_1-C_8)$ alkyle ou H.

et les groupes alkyle, linéaires ou ramifiés ou cycliques, pouvant être hydroxylés, ainsi que les sels de ces acides avec une base minérale ou organique, physiologiquement acceptable.

2. ~~Composé racémique~~ <sup>Produit de contraste</sup> selon la revendication 1, pour lequel R est un groupe de formule

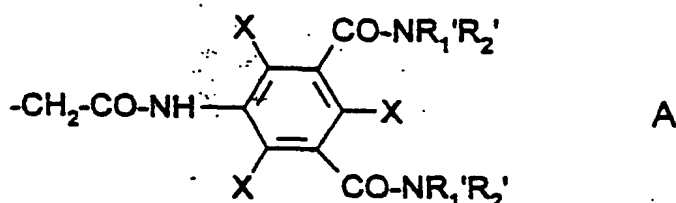


dans laquelle

X est Br ou I;  $R_1$  est H,  $(C_1-C_3)$ alkyle ou  $(C_2-C_8)$ mono- ou polyhydroxyalkyle et  $R_2$  est  $(C_2-C_8)$ mono- ou polyhydroxyalkyle, ou bien  $R_1$  est H et  $R_2$  est un groupe de formule

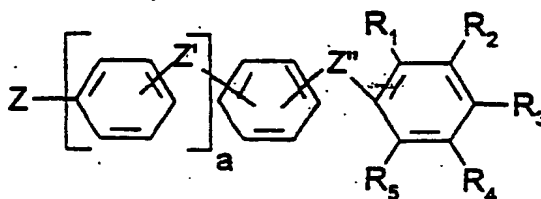


14



X étant tel que défini ci-dessus et  $R_1$ ,  $R_2$  prenant l'une quelconque des significations données pour  $R_1$ ,  $R_2$ , à l'exclusion de A, étant entendu que  $-CO-NR_1R_2$  ou  $-CO-NR_1'R_2'$  comportent au moins deux groupes hydroxyles, et ses sels avec une base minérale ou organique physiologiquement acceptable.

3. ~~Composé racémique~~ <sup>Produit de contrôle</sup> selon la revendication 1, pour lequel R est un groupe de formule



dans lequel a est 1 ou 2

10 Z est une liaison,  $CH_2$ ,  $CH_2CONH$  ou  $(CH_2)_2NHCO$

Z' est une liaison, O, S, NQ,  $CH_2$ , CO, CO-NQ, NQ-CO, NQ-CO-NQ ou CO-NQ- $CH_2$ -CONQ

Z'' est CO-NQ, NQ-CO ou CO-NQ- $CH_2$ -CO-NQ, NQ-CO- $CH_2$ -NQ-CO

avec Q est H ou un groupe  $(C_1-C_4)$ alkyl, éventuellement hydroxylé

15  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi H, Br, Cl, I, CO-NQ,  $Q_1Q_2$  ou N( $Q_1$ )-CO- $Q_2$  et  $Q_1$  et  $Q_2$ , identiques ou différents, sont choisis parmi les groupes  $(C_2-C_6)$ alkyl, éventuellement hydroxylés, éventuellement interrompus par un atome d'oxygène, de telle sorte que  $Q_1$  et  $Q_2$  comportent à eux deux de 4 à 10 groupes OH,

20 étant entendu qu'au moins 1, et au plus 2 groupes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , sont des groupes amides.

4. ~~Composé racémique~~ <sup>Produit de contrôle</sup> selon la revendication 3 dans lequel R est un groupe de formule



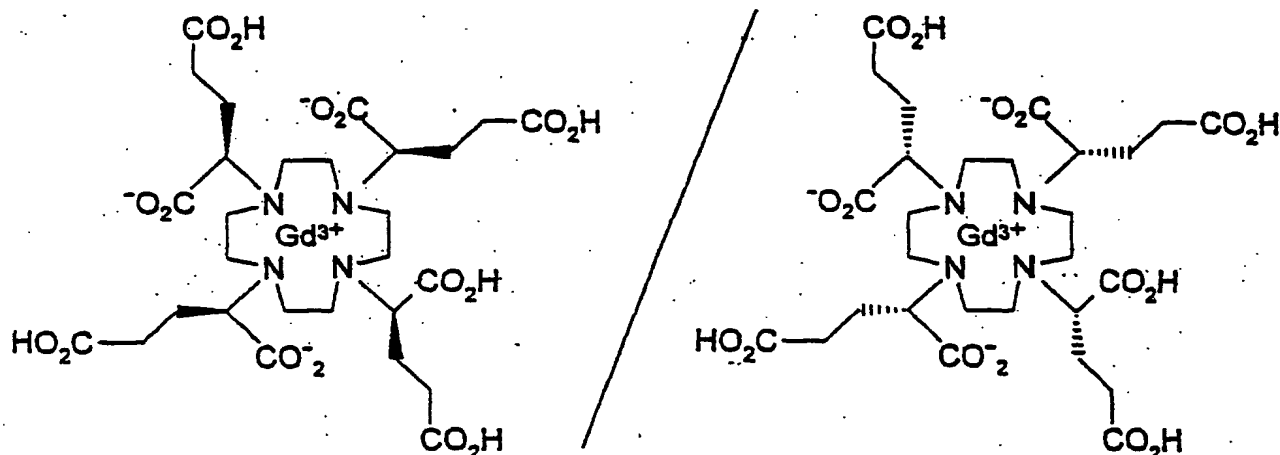


5. Procédé de préparation d'un composé racémique ~~selon~~ l'une des revendications 1 à 4 qui consiste:

1- à maintenir à une température supérieure à 70°C

*de formule A telle qu'elle est définie dans*

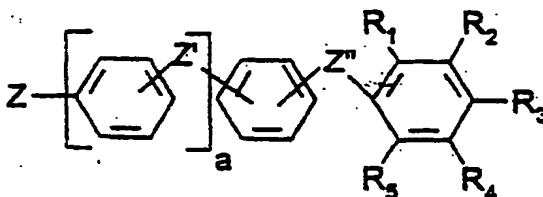
1- à maintenir, à une température supérieure à 70°C, une solution aqueuse de pH compris entre 2 et 4,5, pendant quelques heures à quelques jours, du mélange des stéréoisomères du complexe de gadolinium de l'acide 1,4,7,10-(tetraazacyclododécane)1,4,7,10-tetra-(2-glutarique), de façon à obtenir le mélange racémique d'octaacides de formule



2- à faire réagir sur ce mélange l'amine  $RNH_2$ , R étant défini comme dans les revendications 1 à 4, avec un agent activant de la fonction acide.

6. Procédé selon la revendication 5 dans lequel on maintient à sa température d'ébullition la solution d'octaacide complexée pendant 35 à 45 heures à pH 3.

**7** Composé racémique selon la revendication 1, pour lequel R est un groupe de formule



**dans lequel  $a$  est 1 ou 2**

10 Z est une liaison,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CONH}$  ou  $(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}$

Z' est une liaison, O, S, NQ, CH<sub>2</sub>, CO, CO-NQ, NQ-CO, NQ-CO-NQ ou CO-NQ-CH<sub>2</sub>-CONQ

**Z" est CO-NQ, NQ-CO ou CO-NQ-CH<sub>2</sub>-CO-NQ, NQ-CO-CH<sub>2</sub>-NQ-CO**

avec Q est H ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, éventuellement hydroxylé

15  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$ , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi H, Br, Cl, I, CO-NQ<sub>1</sub>Q<sub>2</sub> ou N(Q<sub>1</sub>)-CO-Q<sub>2</sub> et Q<sub>1</sub> et Q<sub>2</sub>, identiques ou différents, sont choisis parmi les groupes (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, éventuellement hydroxylés, éventuellement interrompus par un atome d'oxygène, de t<sup>FEUILLE MODIFIE</sup> Q<sub>2</sub> comportent à eux deux de 4 à 10



16

20 étant entendu qu'au moins 1, et au plus 2 groupes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , sont des groupes amides.

8. Composé racémique selon la revendication 3 dans lequel R est un groupe de formule







(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
30 novembre 2000 (30.11.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 00/71526 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:  
C07D 257/02, A61K 49/00

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/01382

(22) Date de dépôt international: 19 mai 2000 (19.05.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/06517 21 mai 1999 (21.05.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): GUER-  
BET [FR/FR]; 15, rue des Vanesses, F-93420 Villepinte  
(FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement):  
ROUSSEAU, Olivier [FR/FR]; 18, avenue du Val  
d'Aunette, F-60300 Senlis (FR). SIMONOT, Christian  
[FR/FR]; 43, rue Alphonse Penaud, F-75020 Paris (FR).

(74) Mandataire: JACOBSON, Claude; Cabinet Lavoix, 2,  
place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,  
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

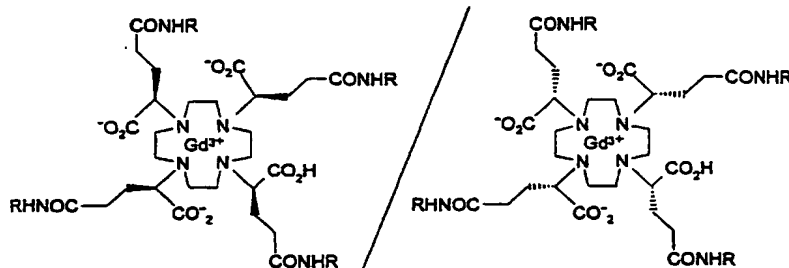
Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: GADOLINIUM COMPLEX TETRAMIDES AND USE IN MEDICAL IMAGING

(54) Titre: TETRAMIDES D'UN COMPLEXE DE GADOLINIUM ET APPLICATION EN IMAGERIE MEDICALE



(III)

(57) Abstract: The invention concerns a racemic compound of the pair of enantiomers of formula (III) wherein R represents an alkyl group or a phenyl group optionally substituted.

(57) Abrégé: Composé racémique de la paire d'énantiomères de formule (III) dans laquelle R représente un groupe alkyle ou un groupe phényle éventuellement substitué.

WO 00/71526 A1



1

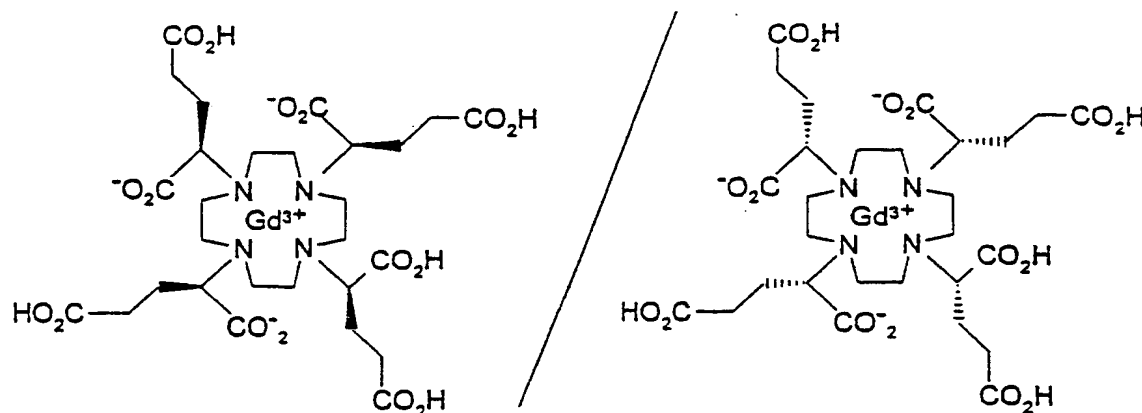
2

3

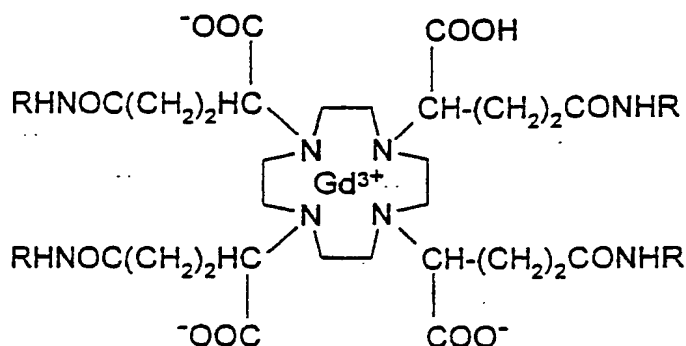
4

## TETRAMIDES D'UN COMPLEXE DE GADOLINIUM ET APPLICATION EN IMAGERIE MEDICALE

La présente invention concerne les tétramides, dérivés de la paire d'énantiomères RRRR/SSSS du tétra-( $\alpha$ -carboxyéthyl)gadotérate représenté par les formules

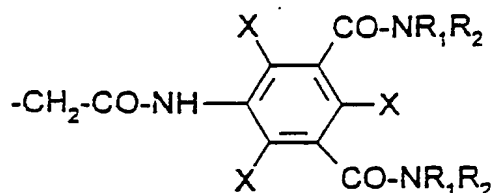


Il est décrit dans EP0661279 que les amides de formule II



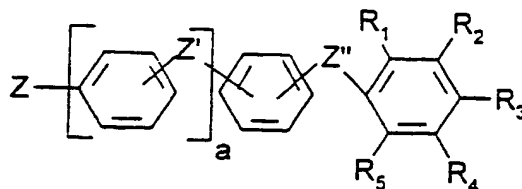
dans lesquelles R est un groupe hydrophile volumineux de masse moléculaire supérieure à 200 présentent une relaxivité longitudinale  $r_1$  nettement supérieure à celles des chélates ne portant pas le groupe latéral volumineux  $(CH_2)_2CONHR$  et peuvent être utilisés comme produits de contraste en imagerie diagnostique par résonance magnétique..

WO97/01359 concerne les produits de formule II dans laquelle R est un groupe de formule



La demande EP 98 403108 du 9 Décembre 1998, concerne les produits de formule II dans laquelle R est un groupe

- 2 -

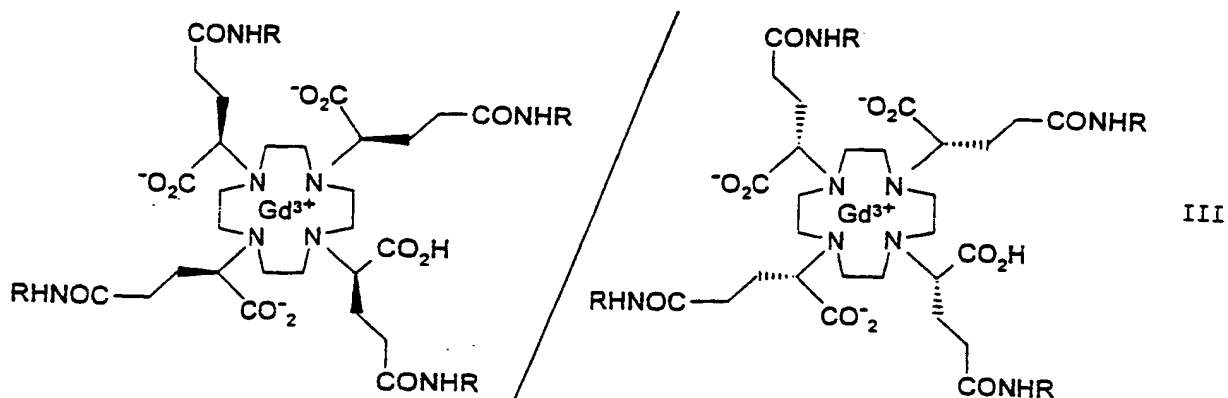


On sait que la relaxivité  $r_1$  d'un chélate de gadolinium est une fonction complexe de différents facteurs, plus ou moins indépendants, dont les temps de corrélation électronique, de corrélation de rotation et d'échange d'eau, facteurs qui dépendent notamment de la structure spatiale de l'agent chélateur autour du cation paramagnétique, de telle sorte que 2 stéréoisomères peuvent avoir des relaxivités sensiblement différentes.

Par ailleurs, la reproductibilité, en termes d'efficacité et de toxicité entre lots de fabrication successifs, des caractéristiques spécifiques d'un produit pharmaceutique, est impérative et peut être difficile à assurer en présence de nombreux stéréoisomères du fait de leurs différences sensibles de réactivité chimique et de propriétés physiques.

Il était donc souhaitable de trouver un procédé qui permette, au stade industriel dans des conditions économiques acceptables, d'obtenir un mélange de stéréoisomères des amides de formule II en proportions parfaitement définies, et donc d'isoler avec de bons rendements un des composés racémiques possibles débarrassé des autres stéréoisomères et présentant une relaxivité  $r_1$  intéressante dans la gamme des champs actuellement utilisés en clinique, à savoir entre 0,5 et 1,5 Tesla.

Les composés racémiques selon l'invention sont représentés par les formules III



- 3 -

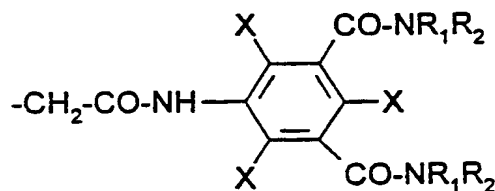
dans laquelle R représente un groupe phényle ou alkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), substitués ou interrompus par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes phényle, alkyle, oxy, amino ou amido, substitués ou non par alkyle,

les groupes phényles pouvant être substitués par OH, Br, Cl, I, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylèneoxy, NO<sub>2</sub>, NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, NR<sub>x</sub>COR<sub>y</sub>, CONR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, COOR<sub>x</sub>, R<sub>x</sub> et R<sub>y</sub> étant (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle ou H

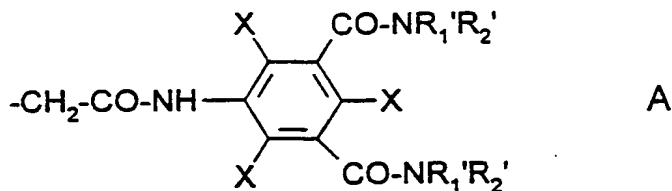
et les groupes alkyle, linéaires ou ramifiés ou cycliques, pouvant être hydroxylés, ainsi que les sels de ces acides avec des bases minérales ou organiques, telles que NaOH, KOH, N-méthylglucamine, tris-hydroxyméthylaminométhane, lysine ou diéthanol-amine.

Parmi ceux-ci on préfère les composés dans lesquels

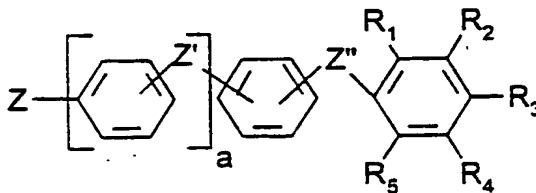
R est un groupe de formule



dans lequel X est Br ou I; R<sub>1</sub> est H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ou (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)mono- ou polyhydroxyalkyle et R<sub>2</sub> est (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)mono- ou polyhydroxyalkyle, ou bien R<sub>1</sub> est H et R<sub>2</sub> est un groupe de formule



X étant tel que défini ci-dessus et R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> prenant l'une quelconque des significations données pour R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, à l'exclusion de A, étant entendu que -CO-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> ou -CO-NR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub> comportent au moins deux groupes hydroxyles, et ceux dans lesquels R est un groupe



dans lequel a est 1 ou 2

Z est une liaison, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONH ou (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCO

Z' est une liaison, O, S, NQ, CH<sub>2</sub>, CO, CO-NQ, NQ-CO, NQ-CO-NQ ou CO-NQ-CH<sub>2</sub>-CONQ

Z'' est CO-NQ, NQ-CO ou CO-NQ-CH<sub>2</sub>-CO-NQ, NQ-CO-CH<sub>2</sub>-NQ-CO

5 avec Q est H ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, éventuellement hydroxylé

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi H, Br, Cl, I, CO-NQ<sub>1</sub>Q<sub>2</sub> ou N(Q<sub>1</sub>)-CO-Q<sub>2</sub> et Q<sub>1</sub> et Q<sub>2</sub>, identiques ou différents, sont choisis parmi les groupes (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, éventuellement hydroxylés, éventuellement interrompus par un atome d'oxygène, de telle sorte que Q<sub>1</sub> et Q<sub>2</sub> comportent à eux deux de 4 à 10  
10 groupes OH,

étant entendu qu'au moins 1, et au plus 2 groupes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, sont des groupes amides.

Les composés racémiques de l'invention peuvent être préparés par une méthode connue en soi, par action de l'amine RNH<sub>2</sub> sur la paire de complexes des  
15 octaacides énantiomères de formule I, en solution aqueuse, avec un agent activant les fonctions carboxyliques, dans les conditions classiques des condensations peptidiques, comme décrit dans les brevets précédemment cités, pour les mélanges d'isomères.

Certains des isomères de l'acide 1,4,7,10-(tétraazacyclododécane)  
20 1,4,7,10-tétra(2-glutarique) obtenus par hydrolyse des esters éthyliques correspondants séparés par chromatographie liquide sur silice et cristallisation dans l'eau, ont été décrits par Judith A.K. Howard et Coll. dans Chem. Commun. 1381-1382 (1998).

On a maintenant trouvé un procédé industrialisable qui permet d'obtenir à  
25 partir du mélange des stéréoisomères du complexe de gadolinium de cet octaacide, résultant de la substitution par une méthode classique des atomes d'azote du 1,4,7,10-(tétraazacyclododécane), la paire d'énantiomères RRRR/SSSS. Il consiste à effectuer l'isomérisation par un simple chauffage en solution aqueuse, à pH acide, de préférence entre 2 et 4,5 et mieux entre 2,5 et 3,5 et à une température supérieure à  
30 70°C, de préférence à 90°C et mieux au reflux de la solution, pendant le temps nécessaire pour obtenir le composé racémique de l'invention soit de quelques heures à quelques jours, notamment 35 à 45 heures à l'ébullition vers pH 3.

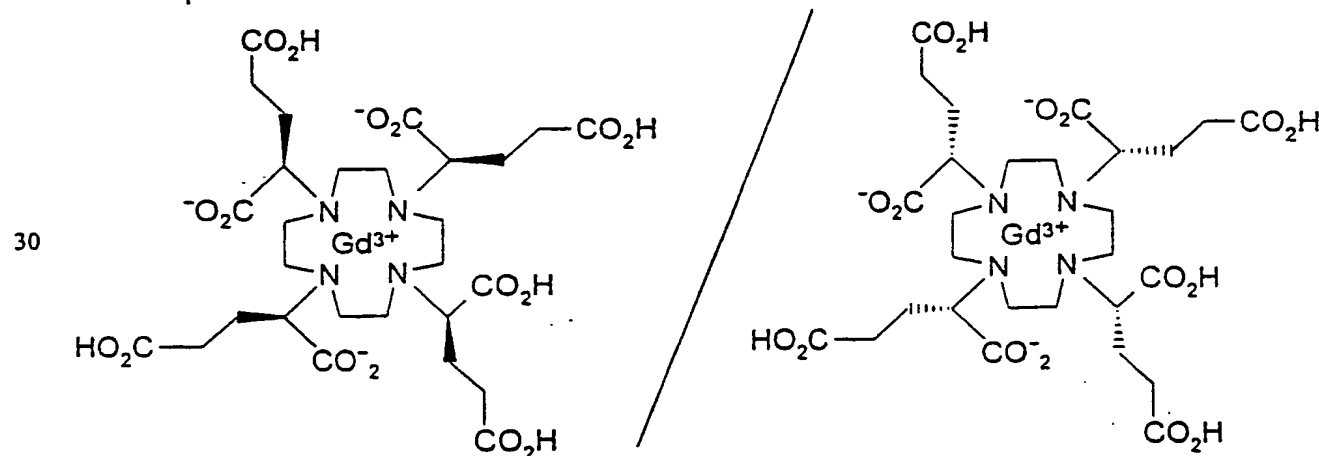
Le mélange des stéréoisomères de départ peut être obtenu par action du composé de formule  $R'OOC-CHX-(CH_2)_2-COOR'$  dans lequel  $R' = H$  ou  $(C_1-C_3)$ alkyle et  $X$  représente un groupe partant dans une substitution nucléophile notamment un atome d'halogène, de préférence le brome, ou un groupe sulfonate ou tosylate ou triflate, réaction suivie de l'hydrolyse des fonctions esters, notamment par action d'un carbonate ou hydroxyde alcalin en milieu alcoolique, hydroalcoolique ou aqueux.

L'homme du métier choisira lors d'essais préalables la concentration de la solution, le pH, la température et la durée du chauffage pour réaliser une isomérisation totale, sans décomposition notable, notamment en fonction du produit et de la quantité traitée.

Il est surprenant que dans ces conditions le chélate ne soit pas décomplexé et que la décomposition du ligand soit négligeable et qu'en outre, la paire d'énantiomères finalement isolée comprennent moins de 15% des 3 paires formées à l'issue de la synthèse classique, qui consiste à hydrolyser en milieu basique le produit obtenu par réaction du 2-bromoglutarate d'éthyle sur l'hétérocycle puis à effectuer sa complexation par action de  $GdCl_3$  ou  $Gd_2O_3$ .

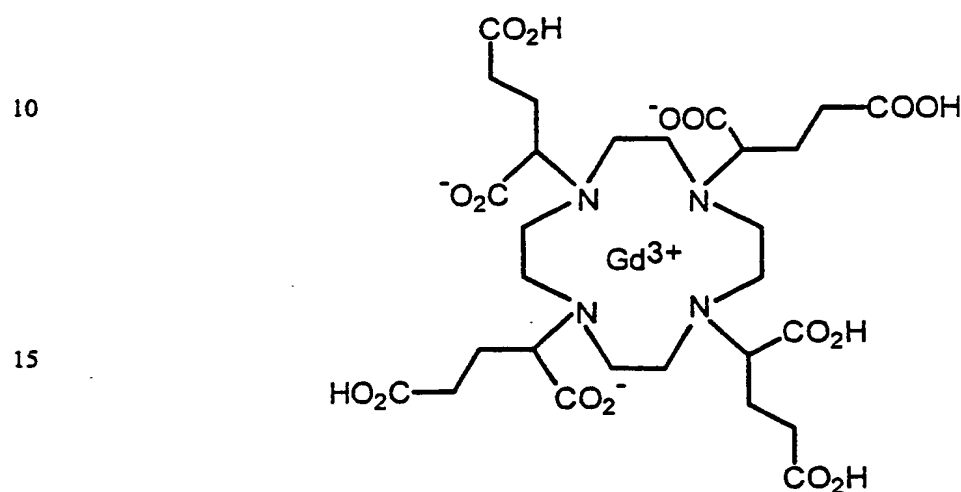
Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé comprenant les étapes consistant :

1 - à maintenir, à une température supérieure à  $70^\circ C$ , une solution aqueuse de pH compris entre 2 et 4,5, pendant quelques heures à quelques jours, du mélange des stéréoisomères du complexe de gadolinium de l'acide 1,4,7,10-(tetraazacyclododécane)1,4,7,10-tetra-(2-glutarique) de façon à obtenir le mélange racémique d'octaacides de formule :



2 – à faire réagir sur ce mélange l'amine  $\text{RNH}_2$ , R étant défini ci-dessus  
5 pour la formule III, avec un agent activant de la fonction acide.

Le mélange de départ des stéréoisomères du complexe de gadolinium  
de l'acide 1,4,7,10-(tétraazacyclododécane)-1,4,7,10-tetra(2-glutarique) de formule :



20

peut être simplement obtenu par mise en oeuvre d'un procédé comprenant les  
étapes consistant à :

- faire réagir du 1,4,7,10-tétraazacyclododécane avec un composé de formule  
25  $\text{R}'\text{OOC}-\text{CHX}(\text{CH}_2)_2-\text{COOR}'$  dans lequel R' est un atome d'hydrogène ou ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ )alkyle et X représente un groupe partant ;
- hydrolyser la fonction ester du composé résultant lorsque R' est différent de H, de  
façon conventionnelle ; et
- complexer le composé ainsi obtenu avec l'ion gadolinium.

A titre de groupe partant utilisable, on peut citer les groupes sulfonate,  
30 tosylate et triflate.



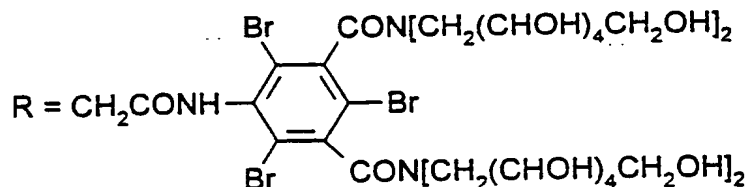
L'invention concerne aussi les compositions pour imagerie médicale par résonance magnétique nucléaire qui comprennent les composés racémiques de l'invention associés aux véhicules et additifs usuels. Les doses auxquelles ces produits de contraste seront administrés, dépendent de leur efficacité magnétique, de leur biodistribution, de leur voie d'administration, comme de la taille du sujet, de l'organe à observer et de la nature de la pathologie. Pour une administration intravasculaire, la concentration unitaire sera comprise entre 0,5 et 5 mM pour l'adulte, présenté en solution aqueuse.

Dans ce qui suit, on décrit des exemples de préparation des composés de l'invention.

Les produits isolés sont caractérisés par leurs temps de rétention ( $t_r$ ) en chromatographie liquide haute performance (HPLC). Leurs masses moléculaires ont été déterminées par spectrométrie de masse (électrospray).

#### Exemple 1.

Composé de formule II dans lequel



A. Chelate de gadolinium de l'acide [1,4,7,10-tétraazacyclododécane] 1,4,7,10-tétra(2-glutarique) (mélange des 6 diastéréoisomères).

1.- Dans une solution de 25 g de 1,4,7,10-tétraazacyclododécane dans 280 ml d'acétonitrile, on introduit 30 g de carbonate de sodium puis 78 g de 2-bromoglutarate d'éthyle, préparé par exemple comme décrit dans Acta Chim. Acad. Sci. Hung 41(3) 331-6 (1964); le milieu est porté à sa température de reflux une journée au cours de laquelle on rajoute par deux fois 78 g du dérivé bromé avec 30 g de carbonate de sodium. On filtre le précipité après refroidissement et on lave la phase organique avec de l'eau avant de l'extraire par une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique. On extrait ensuite la phase aqueuse amenée vers pH 3-4 avec du toluène.

Le produit cherché est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec du chlorure de méthylène, éventuellement en mélange avec de l'acétone.

## 2.- Hydrolyse des fonctions ester:

On introduit 46 g de l'octaester en solution dans 52 ml l'éthanol and 350 ml d'eau dans lesquels on a ajouté 50 g de NaOH, en perles.

Après deux jours sous agitation à 80°C, on introduit dans la solution refroidie 500 ml de résine échangeuse cationique sous forme acide faible pour neutraliser puis après séparation de la phase solide, 500 ml de résine échangeuse anionique sous forme de base forte. La résine est séparée et introduite dans 500 ml de solution aqueuse et d'acide acétique 6N; le produit final, passé en solution, est isolé sous forme d'une poudre par évaporation sous vide du solvant.

HPLC: colonne 25 cm x 4,6 mm de silica gel Nucleosil® C18 - 100-5 µm.

Eluant: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aqueux (0,1%) pendant 10 minutes puis avec 0 à 10% (V/V) de CH<sub>3</sub>CN en 10 minutes: d = 1 ml/min; T = 25°C;

t<sub>r</sub> = 5,4; 8,7; 10,2; 14 minutes (isomères)

(CH<sub>3</sub>COOH - t<sub>r</sub> = 4,5 minutes).

## 3.- Complexation:

Par l'oxyde de gadolinium: dans 30 ml d'une solution à un pH de 5,5 à 6 g de 2 g de l'octaacide précédent, on introduit 0,47 g d'oxyde de gadolinium et on maintient le mélange à 80°C pendant 3 heures, au cours desquelles on ajuste le pH si nécessaire. Le milieu est filtré et concentré au tiers puis versé dans 100 ml d'éthanol. Le précipité formé peut être purifié par traitement avec une résine basique faible avant une autre précipitation dans l'éthanol.

Par le chlorure de gadolinium: on amène à pH 6,5 par addition de NaOH aqueux (1N), le mélange de 6,5 g de l'octaacide et 3,5 g de GdCl<sub>3</sub>, 6 H<sub>2</sub>O dans 130 ml d'eau, et on le porte à 60°C durant 2 heures au cours desquelles le pH est maintenu à 6,5 par addition au total de 21 ml de NaOH aqueux 1N. Après quelques heures à température ambiante, on concentre jusqu'à 25 ml et on précipite le produit final dans 250 ml de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH avant de le purifier.

HPLC: colonne Symetry® - RP 18 - 5 µm de 25 cm x 4 mm (Waters®)

détecteur UV à 200 nm

phase mobile: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aqueux 0,037 N avec gradient de CH<sub>3</sub>CN (de 0% à 20% en 60 minutes); débit 1 ml/min

paire d'isomères (a) (30%)\*  $t_r$  = 28-32 minutes

paire d'isomères (b) (65%)\*  $t_r$  = 32-36 minutes

paire d'isomères (c) (5%)\*  $t_r$  = 37-41 minutes

\* pourcentage dans le mélange exprimé en rapport des surfaces sous la courbe.

#### B. Isomérisation du mélange précédent:

On acidifie par addition de HCl (1N) jusqu'à pH 3 une solution de 10 g du mélange précédent dans 100 ml d'eau à l'ébullition. Après 42 heures d'agitation à cette température, la solution est concentrée sous pression réduite jusqu'à un volume de 10 ml et laissée revenir à température ambiante. On isole par filtration 6 g de produit final précipité qui contient une trace d'isomères (b). Il peut être purifié par recristallisation dans l'eau.

Si l'on chauffe à 80°C seulement, il reste encore 30% de la paire (b) après 150 heures de chauffage et 10% après 400 heures.

#### C. Amidification:

On dissout dans 8 ml d'eau 0,46 g de la paire d'isomères obtenue précédemment et 2 g du N,N'-[bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)2,4,6-tribromo 5-glycylamino isophtalimide (composé Ild de WO 97/01359) et on verse dans le milieu une solution aqueuse de NaOH 6N jusqu'à pH 6 avant d'introduire, à 40°C, 0,48 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)3-éthylcarbodiimide. Le milieu est maintenu pendant 2 heures à 40°C, sous agitation, en introduisant, de temps en temps, une solution aqueuse de HCl N pour que le pH ne dépasse pas 7.

Après retour à température ambiante, la solution est versée dans 100 ml d'éthanol et le précipité formé est isolé puis dissous dans 100 ml d'eau pour obtenir une solution qui est soumise à une ultrafiltration tangentielle sur une membrane de polyéthersulfone, dont le seuil de coupure est 1 Kdalton, dans une cellule Minisette® commercialisée par Filtron® USA.

Après lyophilisation, on isole 1,5 g du produit final sous forme de poudre blanche.

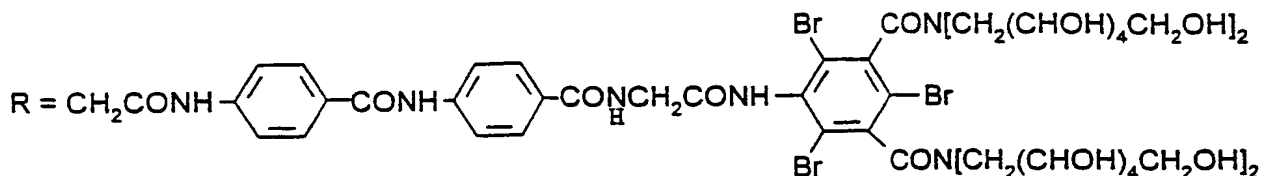
HPLC: colonne Symetry® - RP 18 - 5  $\mu$ m de 25 cm x 4 mm (Waters®)  
détecteur UV à 230 nm

phase mobile:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  aqueux 0,037 N avec  $\text{CH}_3\text{CN}$ , gradient de 99/1 à 90/10 (V/V) en 25 minutes, débit 1 ml/minute),

$t_r = 16$  à 20 minutes (plusieurs pics).

### Exemple 2.

Composé de formule II dans lequel



A. N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl) 2,4,6-tribromo 5-(4-[4-(amino-acetamido)benzamido]benzoyl)glycylamino)isophthalamide.

(a) Acide 4-[4-nitrobenzamido]benzoïque:

Peu à peu, on introduit 100 g de chlorure d'acide 4-nitrobenzoïque dans 74 g d'acide 4-aminobenzoïque et 360 ml de diméthylacétamide, en maintenant la température à moins de 25°C. Après 24 heures d'agitation, on ajoute à 10°C, 500 ml de chlorure de méthylène, pour précipiter le produit cherché. Après lavage à l'eau et séchage, on isole 145 g de produit.

(b) Acide 4-[4-aminobenzamido]benzoïque:

On soumet une suspension de 136 g d'acide précédent dans 1,8 litre d'eau dans laquelle on a ajouté 240 ml de solution aqueuse de NaOH 1N et 14 g de palladium sur charbon (10%) à une pression d'hydrogène de 0,6 MPa pendant 4 heures. Le pH de la suspension finale est alors amené vers 10 avant filtration sur Celite® pour éliminer le catalyseur. Le précipité formé lors de l'acidification du filtrat jusqu'à pH 5,3 est isolé et séché.

p = 106 g; F > 260°C.

(c) Acide 4-[4-(phtalimidoacétamido)benzamido]benzoïque:

On introduit dans une solution de 90 g d'acide phtalimidoacétique dans 400 ml de diméthylacétamide à 10°C, 32 ml de chlorure de thionyle goutte à goutte puis, après 3 heures d'agitation, 105 g de l'acide précédemment obtenu à une température inférieure à 20°C. Après 12 heures d'agitation, le milieu est versé dans 4 litres d'eau et le précipité isolé lavé à l'eau chaude.

Poids après séchage: 176 g; F > 260°C.

(d) Chlorure de l'acide précédent:

On introduit 2,5 ml de chlorure de thionyle dans 10 g de l'acide en suspension dans 50 ml de dioxane, et 1 ml de diméthylformamide et on maintient le mélange sous agitation à 50°C pendant 5 heures. Après addition d'un volume d'éther diisopropylique, on isole 10 g de précipité.

On peut aussi mettre l'acide en suspension dans le toluène avec du chlorure de tricaprilylméthylammonium comme catalyseur.

(e) N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl) 2,4,6-tribromo 5-(4-[4-(phtalimidoacétamido)benzamido]benzoyl)glycylamino)isophtalamide:

Une solution de 2,25 g de chlorure d'acide avec 5 g de N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)2,4,6-tribromo 5-(glycylamino)isophtalamide et 0,7 ml de triéthylamine dans 25 ml de N-méthylpyrrolidone est maintenue 12 heures sous agitation; on sépare alors le précipité de  $(C_2H_5)_3N$ , HCl par filtration.

(f) Hydrazinolyse:

On introduit une solution de 1,4 équivalent d'hydrate d'hydrazine dans 6 ml d'eau dans la solution précédente de phtalimide à 70°C. Après 2 heures d'agitation à 90°C, le mélange refroidi est versé dans 125 ml d'éthanol. On isole 9 g de précipité d'où le phtalylhydrazide est séparé par précipitation d'une solution aqueuse à pH 2, avant une ultrafiltration à pH 6 sur membrane de polyamide pour éliminer les impuretés de faible masse. Le chlorhydrate final est ensuite isolé par lyophilisation. Rendement 50% à partir du chlorure d'acide.

HPLC: colonne 25 cm x 4 mm Lichrospher® 100 Å - C18 - 5 µm (Merck - DE).

Eluant:  $CH_3COOH$  dans  $H_2O$  (pH 3,3) et  $CH_3CN$  (90/10 (V/V)); débit 1 ml/min;

$t_r$  = 22-24-27 minutes (3 pics).

B. On dissout dans 12,4 ml d'eau, 0,28 g du complexe obtenu à l'étape (B) de l'exemple précédent et 2 g du chlorhydrate obtenu à l'étape précédente (A), et on amène le pH de la solution à 6 par addition de NaOH aqueux N avant d'ajouter 10 ml d'une solution dans le dioxane de 0,2 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 0,024 g d'hydroxybenzotriazole.

La solution est alors agitée pendant 4 heures à température ambiante en maintenant son pH vers 6, avant d'être versée dans 100 ml d'éthanol. Le précipité formé est dissous dans 100 ml d'eau et la solution ultrafiltrée sur une membrane de polyéthersulfone de seuil de coupure 30 Kdaltons.

5           Après élimination du solvant, on obtient 1,3 g du produit cherché sous forme d'une poudre blanche.

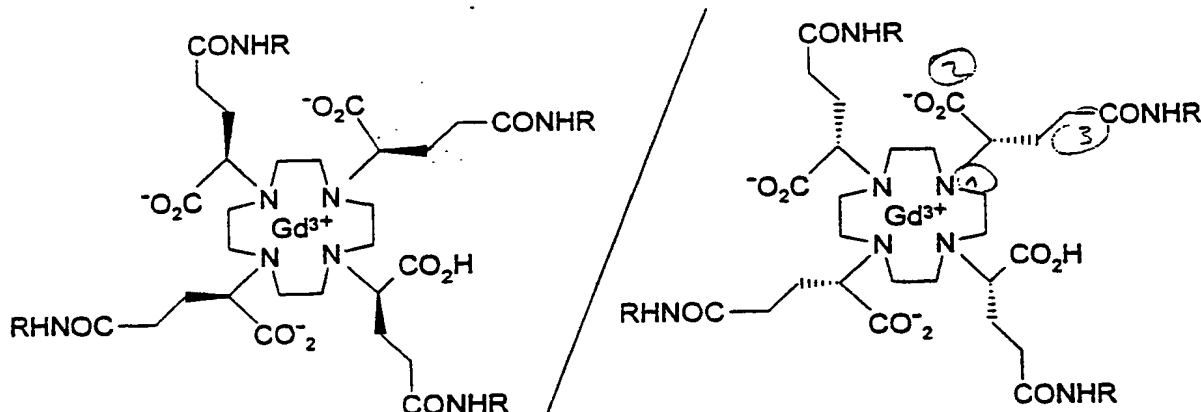
HPLC: colonne 25 cm x 6 mm Zorbax® - 300 5B - C18 - 5 µm (Hewlett Packard)  
détecteur UV 290 nm

10           éluant: CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub> aqueux (0,005 M) avec un gradient de CH<sub>3</sub>CN (90/10 à 82/18)  
(V/V en 60 minutes); débit 1 ml/min;

$t_r$  = 30 à 40 minutes (plusieurs pics).

Revendications

## 1. Composé racémique de formule

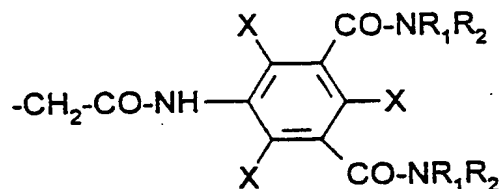


dans laquelle R représente un groupe phényle ou alkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), substitués ou interrompus par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes phényle, alkyle, oxy, amino ou amido, substitués ou non par alkyle,

les groupes phényles pouvant être aussi substitués par OH, Br, Cl, I, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylèneoxy, NO<sub>2</sub>, NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, NR<sub>x</sub>COR<sub>y</sub>, CONR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, COOR<sub>x</sub>, R<sub>x</sub> et R<sub>y</sub> étant (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle ou H

et les groupes alkyle, linéaires ou ramifiés ou cycliques, pouvant être hydroxylés, ainsi que les sels de ces acides avec une base minérale ou organique, physiologiquement acceptable.

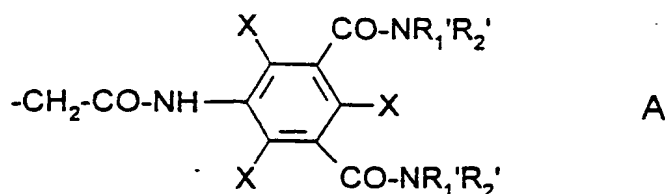
2. Composé racémique selon la revendication 1, pour lequel R est un groupe de formule



dans laquelle

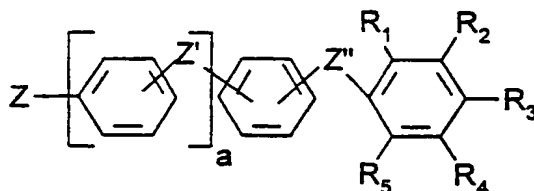
X est Br ou I; R<sub>1</sub> est H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle ou (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)mono- ou polyhydroxyalkyle et R<sub>2</sub> est (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)mono- ou polyhydroxyalkyle, ou bien R<sub>1</sub> est H et R<sub>2</sub> est un groupe de formule

14



X étant tel que défini ci-dessus et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> prenant l'une quelconque des significations données pour R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, à l'exclusion de A, étant entendu que -CO-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> ou -CO-NR<sub>1</sub>'R<sub>2</sub>' comportent au moins deux groupes hydroxyles, et ses sels avec une

3. Composé racémique selon la revendication 1, pour lequel R est un groupe de formule



dans lequel a est 1 ou 2

Z est une liaison, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONH ou (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCO

Z' est une liaison, O, S, NQ, CH<sub>2</sub>, CO, CO-NQ, NQ-CO, NQ-CO-NQ ou CO-NQ-CH<sub>2</sub>-CONQ

Z'' est CO-NQ, NQ-CO ou CO-NQ-CH<sub>2</sub>-CO-NQ, NQ-CO-CH<sub>2</sub>-NQ-CO

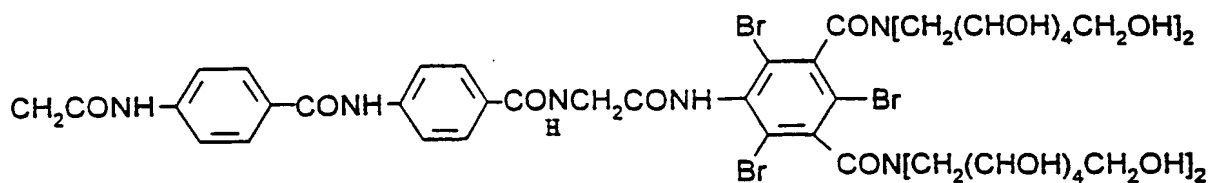
avec Q est H ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, éventuellement hydroxylé

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi H, Br, Cl, I, CO-NQ<sub>1</sub>Q<sub>2</sub> ou N(Q<sub>1</sub>)-CO-Q<sub>2</sub> et Q<sub>1</sub> et Q<sub>2</sub>, identiques ou différents, sont choisis parmi les groupes (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, éventuellement hydroxylés, éventuellement interrompus par un atome d'oxygène, de telle sorte que Q<sub>1</sub> et Q<sub>2</sub> comportent à eux deux de 4 à 10 groupes OH,

étant entendu qu'au moins 1, et au plus 2 groupes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, sont des groupes amides.

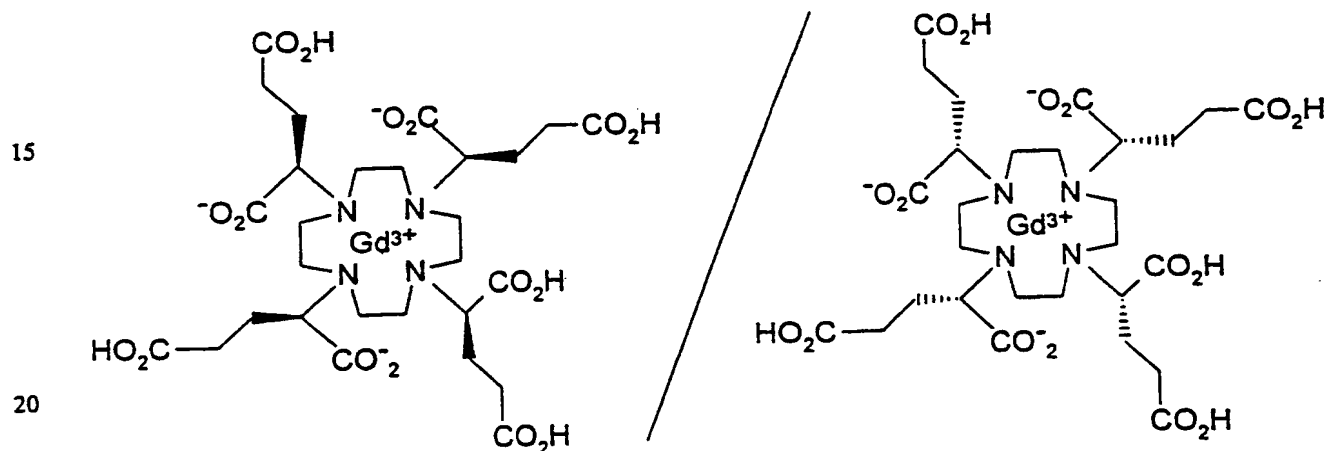
4. Composé racémique selon la revendication 3 dans lequel R est un groupe de formule





5 5. Procédé de préparation d'un composé racémique selon l'une des revendications 1 à 4 qui consiste:

1- à maintenir, à une température supérieure à 70°C, une solution aqueuse de pH compris entre 2 et 4,5, pendant quelques heures à quelques jours, du mélange des stéréoisomères du complexe de gadolinium de l'acide 1,4,7,10-  
10 (tetraazacyclododécane)1,4,7,10-tetra-(2-glutarique), de façon à obtenir le mélange racémique d'octaacides de formule



2- à faire réagir sur ce mélange l'amine RNH<sub>2</sub>, R étant défini comme dans les revendications 1 à 4, avec un agent activant de la fonction acide.

6. Procédé selon la revendication 5 dans lequel on maintient à sa  
25 température d'ébullition la solution d'octaacide complexée pendant 35 à 45 heures à pH 3.

7. Produit de contraste pour imagerie médicale caractérisé en ce qu'il comprend un composé racémique selon l'une des revendications 1 à 4 avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.



u

h

1  
S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/FR 00/01382

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D257/02 A61K49/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 736 051 A (GUERBET SA) 3 January 1997 (1997-01-03) the whole document & WO 97 01359 A 16 January 1997 (1997-01-16) cited in the application ---	1-7
Y	EP 0 661 279 A (GUERBET SA) 5 July 1995 (1995-07-05) cited in the application the whole document ---	1-7
P, Y	EP 0 922 700 A (GUERBET SA) 16 June 1999 (1999-06-16) the whole document -----	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 2000

Date of mailing of the international search report

28/09/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01382

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2736051 A	03-01-1997	AU 708180 B	29-07-1999
		AU 6461696 A	30-01-1997
		BR 9609519 A	23-02-1999
		CA 2222697 A	16-01-1997
		CZ 9704141 A	18-03-1998
		EP 0835140 A	15-04-1998
		WO 9701359 A	16-01-1997
		HU 9900449 A	28-06-1999
		JP 11508550 T	27-07-1999
		NO 976098 A	27-02-1998
		NZ 312720 A	29-04-1999
		PL 325531 A	03-08-1998
		SK 173797 A	03-06-1998
		US 5886158 A	23-03-1999
EP 0661279 A	05-07-1995	AU 687120 B	19-02-1998
		AU 8178094 A	06-07-1995
		CA 2139374 A	01-07-1995
		CN 1110974 A	01-11-1995
		CZ 9403322 A	12-07-1995
		FI 946157 A	01-07-1995
		IL 112175 A	17-08-1999
		JP 7224050 A	22-08-1995
		NO 945069 A	03-07-1995
		NZ 270289 A	28-05-1996
		US 5712389 A	27-01-1998
		US 5919432 A	06-07-1999
		ZA 9410382 A	29-06-1996
EP 0922700 A	16-06-1999	FR 2772025 A	11-06-1999
		AU 9613398 A	01-07-1999
		CN 1225922 A	18-08-1999
		CZ 9804054 A	16-06-1999
		HU 9802849 A	28-10-1999
		JP 3020938 B	15-03-2000
		JP 11279163 A	12-10-1999
		NO 985762 A	11-06-1999
		PL 330214 A	21-06-1999

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De  emationale No

PCT/FR 00/01382

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 C07D257/02 A61K49/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR 2 736 051 A (GUERBET SA) 3 janvier 1997 (1997-01-03) le document en entier & WO 97 01359 A 16 janvier 1997 (1997-01-16) cité dans la demande ----	1-7
Y	EP 0 661 279 A (GUERBET SA) 5 juillet 1995 (1995-07-05) cité dans la demande le document en entier ----	1-7
P,Y	EP 0 922 700 A (GUERBET SA) 16 juin 1999 (1999-06-16) le document en entier -----	1-7

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

**\* Catégories spéciales de documents cités:**

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 septembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/09/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

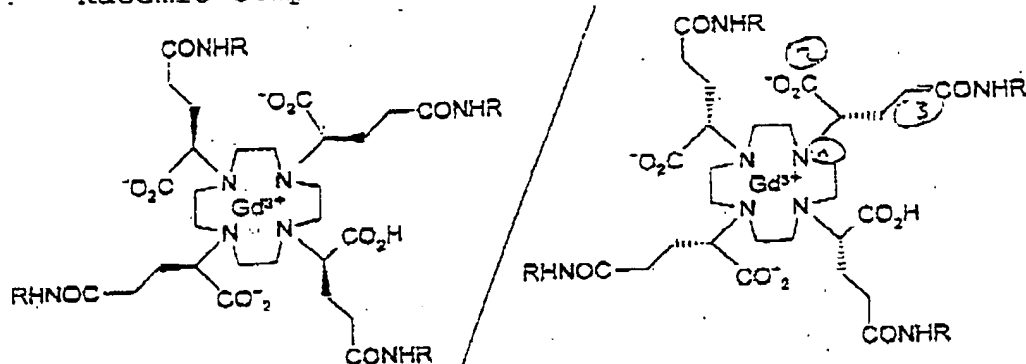
de l'Organisation Mondiale de l'Intellectuel No

PCT/FR 00/01382

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2736051 A	03-01-1997	AU 708180 B	29-07-1999
		AU 6461696 A	30-01-1997
		BR 9609519 A	23-02-1999
		CA 2222697 A	16-01-1997
		CZ 9704141 A	18-03-1998
		EP 0835140 A	15-04-1998
		WO 9701359 A	16-01-1997
		HU 9900449 A	28-06-1999
		JP 11508550 T	27-07-1999
		NO 976098 A	27-02-1998
		NZ 312720 A	29-04-1999
		PL 325531 A	03-08-1998
		SK 173797 A	03-06-1998
		US 5886158 A	23-03-1999
EP 0661279 A	05-07-1995	AU 687120 B	19-02-1998
		AU 8178094 A	06-07-1995
		CA 2139374 A	01-07-1995
		CN 1110974 A	01-11-1995
		CZ 9403322 A	12-07-1995
		FI 946157 A	01-07-1995
		IL 112175 A	17-08-1999
		JP 7224050 A	22-08-1995
		NO 945069 A	03-07-1995
		NZ 270289 A	28-05-1996
		US 5712389 A	27-01-1998
		US 5919432 A	06-07-1999
		ZA 9410382 A	29-06-1996
EP 0922700 A	16-06-1999	FR 2772025 A	11-06-1999
		AU 9613398 A	01-07-1999
		CN 1225922 A	18-08-1999
		CZ 9804054 A	16-06-1999
		HU 9802849 A	28-10-1999
		JP 3020938 B	15-03-2000
		JP 11279163 A	12-10-1999
		NO 985762 A	11-06-1999
		PL 330214 A	21-06-1999

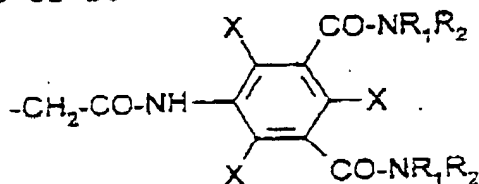
Claims

1. Racemic compound of formula



- 5 in which R is a phenyl group or (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alkyl group which are substituted or interrupted by one or more groups selected from phenyl, alkyl, oxy, amino or amido groups, which may or may not be substituted by alkyl,  
10 it being possible for the phenyl groups also to be substituted by OH, Br, Cl, I, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyleneoxy, NO<sub>2</sub>, NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, NR<sub>x</sub>COR<sub>y</sub>, CONR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> or COOR<sub>x</sub>, R<sub>x</sub> and R<sub>y</sub> being (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl or H,  
15 and it being possible for the linear or branched or cyclic alkyl groups to be hydroxylated, and the salts of this acid with a physiologically acceptable inorganic or organic base.

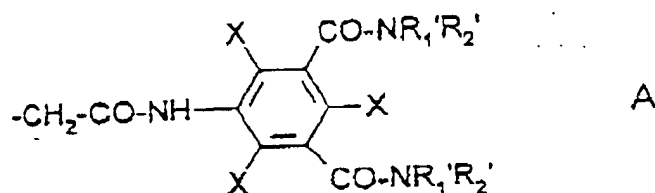
- 20 2. Racemic compound according to Claim 1, for which R is a group of formula



- 25 in which X is Br or I, R<sub>1</sub> is H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl or (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)mono- or polyhydroxyalkyl and R<sub>2</sub> is (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)mono- or polyhydroxyalkyl, or else R<sub>1</sub> is H and R<sub>2</sub> is a group of formula

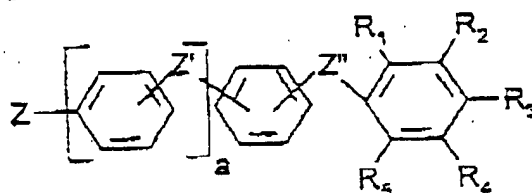






X being as defined above and R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> taking any one of the meanings given for R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, with the exception of A, it being understood that -CO-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> or -CO-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>' comprise at least two hydroxyl groups, and its salts with a physiologically acceptable inorganic or organic base.

3. Racemic compound according to Claim 1, for which R is a group of formula



in which a is 1 or 2,

Z is a bond, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONH or (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCO,

Z' is a bond, O, S, NQ, CH<sub>2</sub>, CO, CO-NQ, NQ-CO, NQ-CO-NQ or CO-NQ-CH<sub>2</sub>-CONQ,

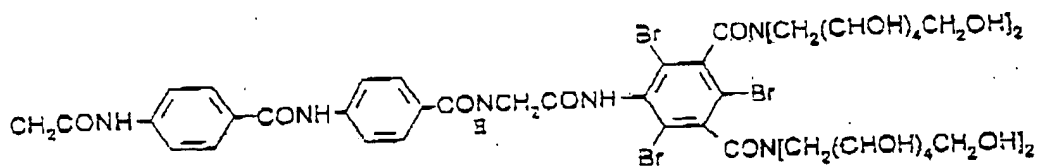
Z'' is CO-NQ, NQ-CO, CO-NQ-CH<sub>2</sub>-CO-NQ or NQ-CO-CH<sub>2</sub>-NQ-CO,

with Q being H or an optionally hydroxylated (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl group,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub>, independently of one another, are selected from H, Br, Cl, I, CO-NQ<sub>1</sub>Q<sub>2</sub> or N(Q<sub>1</sub>)-CO-Q<sub>2</sub>, and Q<sub>1</sub> and Q<sub>2</sub>, which are identical or different, are selected from optionally hydroxylated (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl groups optionally interrupted by an oxygen atom, so that Q<sub>1</sub> and Q<sub>2</sub> together comprise from 4 to 10 OH groups, it being understood that at least 1 and at most 2 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> groups are amide groups.

4. Racemic compound according to Claim 3, in which R is a group of formula



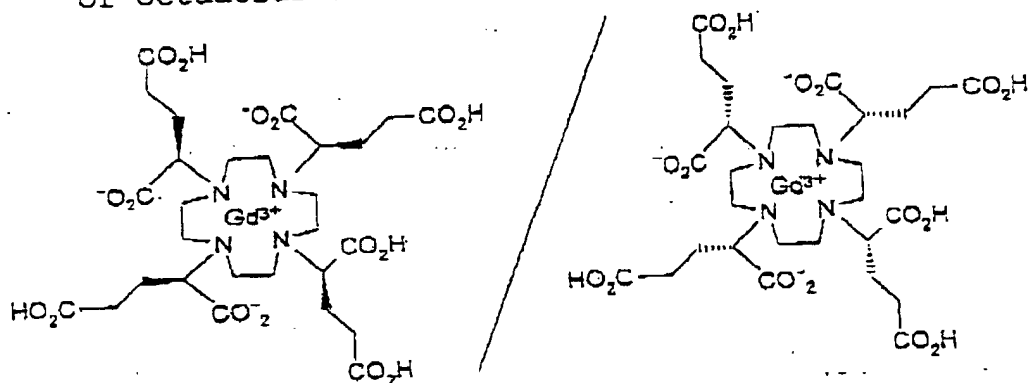


5. Process for the preparation of a racemic compound according to one of Claims 1 to 4, which consists:

5

- 1 - in keeping an aqueous solution of the mixture of the stereoisomers of the gadolinium complex of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetra(2-glutaric acid), with a pH of between 2 and 4.5, at a temperature of greater than 70°C for a few hours to a few days, so as to obtain the racemic mixture of octaacids of formula:

10



15

- 2 - in reacting this mixture with the amine  $RNH_2$ , R being defined as in Claims 1 to 4, with an agent which activates the acid functional group.

20

6. Process according to Claim 5, in which the solution of complexed octaacid is maintained at its reflux temperature for 35 to 45 hours at pH 3.

25

7. Contrast agent for medical imaging, characterized in that it comprises a racemic compound according to one of Claims 1 to 4 with a pharmaceutically acceptable vehicle.

